

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-315960

(43)Date of publication of application : 09.12.1997

(51)Int.Cl. A61K 31/12
 A61K 31/12
 A23L 1/30
 A61K 7/00
 A61K 7/48
 A61K 31/35
 A61K 31/35
 A61K 31/35
 C07C 49/717
 C07C 50/04
 C07D309/40
 C09K 3/00

(21)Application number : 08-135225

(71)Applicant : NIPPON FLOUR MILLS CO LTD

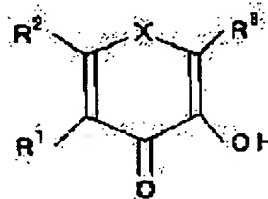
(22)Date of filing : 29.05.1996

(72)Inventor : MIZUNO TAKASHI
 HAZAMA KAZUHIKO
 UCHINO KEIJIRO
 MIYASHITA RUMIKO

(54) MAILLARD REACTION SUPPRESSOR, COSMETIC, FOOD ADDITIVE AND FOOD**(57)Abstract:**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a Maillard reaction suppressor, capable of exhibiting Maillard reaction-inhibiting activity and having high safety by compounding a kind of cyclic α -hydroxyketone compound.

SOLUTION: This Maillard reaction suppressor contains a compound of the formula [X is O, C(O) or CH=CH; R¹ to R³ are each H, OH, a 1-3C hydroxyalkyl or a 1-3C alkyl], concretely at least one kind selected from a group consisting of maltol, tropolone, tetrahydroxy-1,4-benzoquinone and 2,5-dihydroxy-1,4-benzoquinone as an active component. The Maillard reaction suppressor is useful for the beautification of the skin, and the prevention and prophylaxis of the senile change of the skin. Further, the suppressor is useful for the treatment and prophylaxis of arteriosclerosis, cataract, etc., attributable to various kinds of diabetic complications and senile changes. The suppressor can be formulated into an oral or parenteral preparation. Furthermore, the suppressor can be used as a component of a cosmetic such as a cream, a milky lotion or a lotion, a food or a food additive.

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

14.01.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

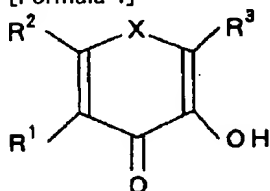
- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] A Maillard reaction inhibitor which contains at least one sort of a compound shown by the following general formula as an active principle.

[Formula 1]



(X expresses -O-, -C(O)-, or -CH=CH- among a formula, and R¹ -R³ expresses the hydroxyalkyl radical of a hydrogen atom, -OH, and the carbon atomic numbers 1-3, or the alkyl group of the carbon atomic numbers 1-3 respectively.)

[Claim 2] Maltol, a tropolone, tetra-hydroxy - 1 Four - A benzoquinone and 2, 5-dihydroxy - 1 Four - A Maillard reaction inhibitor according to claim 1 which contains at least one sort chosen from a group which consists of a benzoquinone as an active principle.

[Claim 3] Maltol, tetra-hydroxy - 1 Four - A benzoquinone and 2, 5-dihydroxy - 1 Four - A charge of makeup containing at least one sort chosen from a group which consists of a benzoquinone.

[Claim 4] A tropolone, tetra-hydroxy - 1 Four - A benzoquinone and 2, 5-dihydroxy - 1 Four - A food additive containing at least one sort chosen from a group which consists of a benzoquinone.

[Claim 5] A tropolone, tetra-hydroxy - 1 Four - A benzoquinone and 2, 5-dihydroxy - 1 Four - At least one sort chosen from a group which consists of a benzoquinone, or food which blended a food additive according to claim 4.

[Translation done.]

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[The technical field to which invention belongs] This invention relates to the charge of makeup which contains this Maillard reaction inhibitor further, a food additive, and food about a Maillard reaction inhibitor.

[0002]

[Description of the Prior Art] Whitening of the skin and aging are studied from old more various directions. Since the melanin which is a kind of amino acid and the oxidation-polymerization object of a tyrosinase is carrying out the role central in whitening, a melanin generation inhibitor and the tyrosinase inhibitor of a melanin generation enzyme attract attention, and the material which has such an operation is found out. Moreover, since it is known that a melanin will be produced as a result by activating the tyrosinase in melanocyte by ultraviolet rays, UV cut agent is also developed. Moreover, the moisturizer is found out about aging of the skin. Thus, research of the melanin which is the oxidation-polymerization object of a tyrosinase was [research of a moisturizer] a center about aging as whitening conventionally. However, recently comes and it is becoming clear gradually that the Maillard reaction is deeply related to browning of the skin and a senile change. Amino acid, a peptide, the proteinic amino group and a ketone, an aldehyde, especially reducing sugar react, lipofuscin generates, and in the food field, the Maillard (Maillard) reaction has much researches, and also when this reaction is not desirable, it is known.

[0003] This Maillard reaction also starts skin collagen protein, especially, in connection with aging, a collagen denaturalizes and the elasticity and the "gloss" of the skin of it are lost. Furthermore, it is known that generation of the coloring matter which browned, and are recording will take place to the skin by the Maillard reaction (D. Science(s), such as Z.Ernaehrungswiss(es), such as G.Dyer, 30 volumes, pp.29-45, 1991;Monnier, and V.M., 211 volumes, No.4481, pp.491-493, 1981). As stated above, in whitening and the senile change of the skin, it is involving as a factor not only with the melanin well known from the former, a tyrosinase, and moisturization but an important Maillard reaction. On the other hand, also except the skin, existence of a Maillard reaction becomes clear, a glucose and fruit sugar react with various organization proteins, and relation with causes of a disease, such as diabetes mellitus, aging, and arteriosclerosis, is suggested. Moreover, it is possible to blend with food beforehand the inhibitor to such a reaction that is not desirable.

[0004]

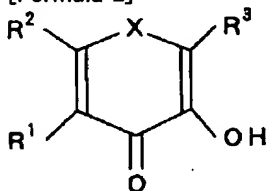
[Problem(s) to be Solved by the Invention] The purpose of this invention is the inhibition activity which was excellent to the Maillard reaction being shown, and offering a Maillard reaction inhibitor with high safety. The purpose of this invention is offering the charge of makeup, the food additive, or food containing the above-mentioned Maillard reaction inhibitor again.

[0005]

[Means for Solving the Problem] When this invention persons looked for a Maillard reaction inhibitor, they came to complete a header and this invention for a certain kind of annular alpha-hydroxyketone compound demonstrating depressor effect which was excellent to a Maillard reaction. Therefore, this invention relates to a Maillard reaction inhibitor which contains at least one sort of a compound shown by the following general formula as an active principle.

[0006]

[Formula 2]



[0007] (X expresses -O-, -C(O)-, or -CH=CH- among a formula, and R1 -R3 expresses the hydroxyalkyl radical of a hydrogen atom, -OH, and the carbon atomic numbers 1-3, or the alkyl group of the carbon atomic numbers 1-3 respectively.)

Among the above-mentioned formula, saturation or partial saturation is sufficient as an alkyl group, and it may branch also with the straight chain. This invention relates to the charge of makeup containing the above-mentioned Maillard reaction inhibitor, a food additive, and a pan again at food.

[0008]

[Embodiment of the Invention] Specifically, the maltol, kojic acid, hinokitiol, tropolone, tetra-hydroxy-1, 4-benzoquinone and 2, and 5-dihydroxy-1, 4-benzoquinone etc. is mentioned as an active principle of the Maillard reaction inhibitor of this invention. The Maillard reaction inhibitor which makes an active principle at least one sort chosen from the group which consists of maltol, tropolone, tetra-hydroxy-1, 4-benzoquinone and 2, and 5-dihydroxy-1, 4-benzoquinone as a more desirable embodiment of this invention is mentioned. Maltol calls an alias name larixinic acid (3-hydroxy-2-methyl-4-pyrone), it is the crystal of sublimability with a caramelized flavour, and steam distillation is carried out. It is contained in the bark of the Pinaceae larch groups, such as the Europe larch (*Larix decidua* MILL.) and yaw ROPPAMOMI (*Abies alba* MILL.), and firs vegetation, the Cercidiphyllaceae KATSURA group vegetation, etc. Industrially, there are a method of compounding from oxalic acid diethyl and an acetone, a method using kojic acid, etc. It is used for flavor enhancement (flavors) of a pan, a cake, etc. as a general use.

[0009] Kojic acid is produced by ARUPERUGIRUSU ****, such as an *Aspergillus* (*Aspergillus oryzae*, *A. flavus*), from various carbohydrates, and also some which produce this are in a *Penicillium* bacillus and guru KOBAKUTA group bacteria. It has a weak antibacterial action and it is known that the tyrosinase inhibition effect is high. Hinokitiol is also called a TSUYAPU lysine and has a natural article and synthetic compounds. As for a natural article, the Khiva oil is obtained by Aomori Khiva's being a raw material and carrying out steam treatment of this Aomori Khiva, and a hinokitiol rough crystal is obtained after this. Thus, although the obtained hinokitiol rough crystal is mixed crystal (about 1:1) with beta-DORABURIN, beta-DORABURIN can be made into hinokitiol by hydrotreating. It is known as a natural product which has a wide range antimicrobial spectrum for many years, and the inhibitory action (tyrosine hydroxylase inhibition, tyrosinase inhibition) to the enzyme related to browning is known further. It is known that a tropolone has an antibacterial action with the natural product which has the weak odor acquired from the culture medium of *Pseudomonas lindbergii*.

[0010] The fact that the above annular alpha-hydroxyketone compounds controlled a Maillard reaction was not known. The active principle of the Maillard reaction inhibitor of this invention can be compounded according to a conventional method, and, generally can come to hand in a commercial scene. Such a commercial item can be used in this invention. The example of the active principle of the Maillard reaction inhibitor of this invention is shown as follows in the above-mentioned general formula.

[0011]

[A table 1]

	compound name	X	R1	R2	R3
Maltol	O - H - H - CH ₃	Kojic Acid	O - H - CH ₂ OH	H	Hinokitiol - CH=CH - H - H - CH(CH ₃) ₂
	CH=CH - H - H - H	Tetra-Hydroxy - 1, 4-	-C(O)-OH -OH -OH	A benzoquinone 2, 5-dihydroxy	[-H benzoquinone
		- 1 Four	- C(O)-H-OH	[0012]	As an active principle of the Maillard

reaction inhibitor of this invention, one sort or two sorts or more can be used together for the above-mentioned compound. The Maillard reaction inhibitor of this invention may also contain the additive other than the above-mentioned active principle. The Maillard reaction inhibitor of this invention is useful to the therapy and prevention of arteriosclerosis and a cataract which originate in aging prevention and prevention of whitening of the skin, and the skin at further various diabetic complications and aging.

[0013] The Maillard reaction inhibitor of this invention can be blended with the charge of makeup, and can be blended with the gestalt of the usual charge of makeup. As a desirable embodiment of this invention, it is maltol and tetra-hydroxy. - 1 Four - A benzoquinone and 2, 5-dihydroxy - 1 Four - The charge of makeup containing at least one sort chosen from the group which consists of a benzoquinone is mentioned. In order to apply to especially the skin, it is desirable to use with the gestalt of a cream, a milky lotion, a lotion, a pack, etc., and such a charge of makeup can be manufactured according to a conventional method. Other active principles other than the Maillard reaction inhibitor of this invention may be made to contain in the charge of makeup. The loadings of the Maillard reaction inhibitor in the charge of makeup of this invention blend 0.01 - 50 % of the weight preferably [0.0001 - 90 % of the weight is suitable, and] to the charge whole quantity of makeup as an active principle. In less than 0.0001% of the weight of addition, it may become difficult for a satisfying effect not to be acquired and to take the gestalt of the usual charge of makeup at 90 % of the weight or more.

[0014] an assistant with the active principle of the Maillard reaction inhibitor of this invention suitable again — ** — it can pharmaceutical-preparation-ize in the gestalt of arbitration, and can consider as the Maillard reaction inhibitor in which taking orally or parenteral administration is possible. On the occasion of pharmaceutical-preparation-izing, a dilution agent or excipients, such as the bulking agent usually used, an extending agent, a binder, disintegrator, a surfactant, and lubricant, can be used. Moreover, various gestalten can be chosen as physis pharmaceutical preparation, for example, a capsule, a tablet, a granule, a fine grain agent, powder, liquids and solutions, suspension, an emulsion, suppositories, injections, an ointment, etc. are mentioned. As an excipient, it can add, for example combining one sort, such as sucrose, a lactose, starch, crystalline cellulose, mannite, a light silicic anhydride, ulmin acid MAGUNE ssirum, meta-silicic acid ulmin acid magnesium, synthetic aluminum silicate, a calcium carbonate, a sodium hydrogencarbonate, calcium hydrogenphosphate, and carboxymethyl-cellulose calcium, or two sorts or more. as lubricant — magnesium stearate, talc, hardened oil, etc. — one sort — or two or more sorts can add.

[0015] Moreover, sweetening agents, such as salt, saccharin, sugar, mannite, orange oil, glycyrrhiza extract, a citric acid, grape sugar, menthol, a eucalyptus oil, and a malic acid, perfume, a coloring agent, preservatives, etc. may be made to contain as corrigent and an odor-masking agent. For example, coconut oil, olive oil, sesame oil, peanut oil, a

calcium lactate, safflower oil, soybean phosphatide, etc. can be made to contain as adjuvants like suspension and a wetting agent. As a surfactant, one sort, such as alcohol, ester, a polyethylene-glycol derivative, fatty acid ester of sorbitan, and sulfated fatty alcohol, or two sorts or more can be added, for example. Moreover, if the coat which can be permitted still in physic is given and pharmaceutical-preparation-ized in order to give the stability and acid resistance which are equal to prolonged conservation to an active principle and to make drug effect maintain completely, it can consider as the Maillard reaction inhibitor which has the outstanding stability. As a coat morphogenetic substance, a methyl-acrylate methacrylic acid copolymer and a methacrylic acid methyl methacrylic acid copolymer are mentioned, for example as carbohydrate derivatives, such as a cellulose and a saccharide, as polyvinyl derivatives, such as cellulose acetate phthalate (CAP) and an acrylic-acid system copolymer, and dibasic-acid monoester. Moreover, it faces coating the above-mentioned coat morphogenetic substance, and by adding the various additives for antisticking between drugs at the time of coating actuation besides the coating agent usually used, for example, a plasticizer, the property of a coat formation agent can be improved or coating actuation can be made easier.

[0016] In case it prepares as injections, it is desirable to sterilize liquids and solutions, an emulsion, and suspension suitably, and to make it blood and an isotonicity. What can usually be used as a dilution agent is mentioned, for example, water, ethyl alcohol, propylene glycol, etc. can be used. In order to make it blood and an isotonicity, salt, grape sugar, etc. may be made to contain, and the usual solubilizing agent, a buffer, an aponia-ized agent, etc. may be added. It can also pharmaceutical-preparation-ize in gestalten, such as a paste, a cream, and gel, and a fat, fatty oil, lanolin, vaseline, paraffin, a low, resin, glycols, higher alcohol, a glycerol, water, an emulsifier, a suspending agent, etc. can be used as an additive.

[0017] Although the rate of the active principle of the Maillard reaction inhibitor of this invention may be changed by dosage forms, 0.01 - 15.0 % of the weight is usually suitable for it. Especially the medication method of the Maillard reaction inhibitor of this invention is not limited, and may be suitably chosen according to a patient's age, other conditions, the condition of a disease, and various formulation. systemic — or — local — taking orally — or parenteral administration is carried out. for example, it administers orally with the gestalt of a capsule, a tablet, a granule, a fine grain agent, powder, liquids and solutions, suspension, and an emulsion — having — the gestalt of injections — the inside of the inside of a vein, intramuscular, and a hide, and hypodermically — or intraperitoneal administration is carried out, intrarectal administration is carried out as suppositories, or it can also spray as external preparations of spreading and others to a part as an ointment. Although a dose may change with a medication method, a patient's age, symptoms, etc., 0.5 - 5,000 mg is suitable for it as an active principle per day.

[0018] The Maillard reaction inhibitor of this invention can be blended with food and health food, and can also be used as the component of a food additive again. As a desirable embodiment of this invention, it is a tropolone and tetra-hydroxy. - 1 Four - A benzoquinone and 2, 5-dihydroxy - 1 Four - The food additive containing at least one sort chosen from the group which consists of a benzoquinone is mentioned. Moreover, as a desirable embodiment of this invention, it is a tropolone and tetra-hydroxy. - 1 Four - A benzoquinone and 2, 5-dihydroxy - 1 Four - There is food which blended at least one sort chosen from the group which consists of a benzoquinone. Especially the food that blends the Maillard reaction inhibitor or food additive of this invention may not be limited, and the class may be what kind of thing. For example, meat food, such as food which makes a subject farina, such as starch, such as a pan, noodles, a biscuit, a hot cake, and a hard candy, and wheat flour, a hum, and a sausage, fish meat food, fish-and-shellfishes food, a dressing, a drink, etc. are mentioned. What is necessary is just to blend suitably in the manufacture process as a method of blending with food according to various food. For example, there is a mode of using immersion fluid and seasoning liquid containing a Maillard reaction inhibitor which are mixed to foods. Although the loadings to food are suitably changed by the method of combining with various food again, generally 0.001 - 15 % of the weight is suitable for them as an active principle to food, and its 0.01 - 10 % of the weight is more desirable.

[0019] Example Maillard reaction inhibition test lysozyme of trial 25mg/ml was dissolved in 0.2M phosphate buffer solution pH7.4 containing the sodium azide (sodium azide) of 3mM(s), the specimen of 100mM(s) and various concentration was added for fruit sugar (various active principles 100microg [// ml] and 200 mug/ml), and it was made to react at 37 degrees C for seven days. After carrying out demineralization processing of this reactant, generation of the dimer of a lysozyme was authorized in polyacrylamide electrophoresis. In addition, as control, only a lysozyme and fruit sugar were added to the phosphate buffer solution, and what was reacted and operated similarly was prepared.

[0020] It is as follows [reactant / above-mentioned] sample No. It gave and polyacrylamide electrophoresis was presented.

Sample 1:molecular weight marker sample 2:control sample 3: — maltol 100microg [/ml] sample 4: — maltol 200microg [/ml] sample 5: — kojic acid 100microg [/ml] sample 6: — kojic acid 200microg [/ml] sample 7: — hinokitiol 100microg [/ml] sample 8: — hinokitiol 200microg [/ml] sample 9: — tropolone 100microg [/ml] sample 10: — tropolone 200microg [/ml] sample 11: Tetra-hydroxy - 1 and 4 - Benzoquinone 100MicroG [/MI] Sample 12: — Tetra— Hydroxy-1 and 4-Benzoquinone 200MicroG [/MI] Sample 13:2, 5-Dihydroxy -1, and 4-Benzoquinone 100MicroG [/MI] Sample 14:2 — Five - Dihydroxy -1, 4-benzoquinone The gel of pagel SPG-520L (product made from ATO) was used for 200microg [/ml] electrophoresis, and it migrated for 45 minutes by 30mA. It dyed by Coomassie blue 0.1% after migration, and the band was observed. Consequently, although existence of the dimer of a lysozyme was faintly accepted in the band of samples 3 and 5, with a sample 4 and samples 6-14, it turned out that dimerization of a lysozyme, i.e., a Maillard reaction, is controlled completely.

[0021]

[Example] Hereafter, although an example explains this invention to details further, this invention is not limited to these publications. The active principle maltol, tetra-hydroxy which were used here - 1 Four - A benzoquinone, 2, 5-dihydroxy - 1 Four - Each of benzoquinones and tropolones is commercial items.

[Example 1]

By the preparation following combination (unit: % of the weight) of the charge of makeup (cream), the whitening cream was manufactured according to the conventional method.

Isostearic acid isopropyl 8.0 cetanols 8.0 jojoba oil 6.0 1, 3-butylene glycol 6.0 stearyl alcohol 2.0
polyoxyethylene lauryl ether 1.5 sorbitol 1.0 paraben 0.3 maltol 1.0 perfume With optimum dose sterilization ion exchange water It is referred to as 100.0.

[0022]

[Example 2]

By the preparation following combination (unit: % of the weight) of the charge of makeup (milky lotion), the milky lotion was manufactured according to the conventional method.

Glycerol monostearate (self-emulsification mold) 10.0 purified lanolin 6.0 liquid paraffins 5.0 jojoba oil 5.0 paraben 0.3 tetra-hydroxy - 1 Four - Benzoquinone 0.3 perfume With optimum dose sterilization ion exchange water It is referred to as 100.0.

[0023]

[Example 3]

By the preparation following combination (unit: % of the weight) of the charge of makeup (lotion), the whitening lotion was manufactured according to the conventional method.

Sorbitol 3.0 DL-pyrrolidone carboxylic-acid sodium liquid 2.0 carboxymethyl celluloses 0.3 paraben 0.12, 5-dihydroxy - 1 Four - Benzoquinone 0.1 perfume With optimum dose sterilization ion exchange water It is referred to as 100.0.

[0024]

[Example 4]

By the preparation following combination (unit: % of the weight) of the charge of makeup (pack), the pack was manufactured according to the conventional method.

Glyceryl monoisostearate 22.0 squalane 20.0 jojoba oil 15.0 diglyceryl monooleate 10.0 glycerols 5.0 1, 3-butylene glycol 5.0 liquid paraffins 5.0 sorbitols 2.0 polyvinyl pyrrolidones 0.5 paraben 0.1 maltol 0.1 perfume With optimum dose sterilization ion exchange water It is referred to as 100.0.

[0025]

[Example 5]

100g of manufacture meat of food (hum) (pork loin etc.) According to the conventional method, the hum was manufactured after being immersed in the pickling liquid (immersion fluid) of the following combination (unit: % of the weight).

Iced water 25.0 tropolones 0.1 salt 2.0 corn syrup 2.0 sugar 2.0 sodium nitrites 0.015 ascorbic-acid soda 0.05 polyphosphate 0.5 seasonings 1.0 spices 0.5 starch 3.0 whey protein powder 2.0 [0026]

[Example 6]

Food (is it desiccation tone tasting?)

dirt cuttlefish 100g — the seasoning liquid of the following combination (unit: % of the weight) after a self-renewal and **** — being immersed — after desiccation — tearing — the shredded dried squid — food — it made.

Salt 3.0 sugar 3.0 seasonings 1.5 spices 0.1 tetra-hydroxy - 1 Four - Benzoquinone 0.1 [0027]

[Example 7]

Food (fish meat canning)

From raw material fish (a tuna, bonito, etc.), the fish meat from which a head, internal organs, etc. were removed (a hide, red meat, rib, etc.) was filled up with the tuna packer into canning. Then, it was filled up with salt and cotton seed oil (2, 5-dihydroxy - 1 four - benzoquinone 0.1% addition), and fish meat canning after seal and sterilization was made.

[0028]

[Effect of the Invention] The inhibition activity which was excellent to the Maillard reaction is shown, and a Maillard reaction inhibitor with high safety is offered. They are useful to the therapy and prevention of arteriosclerosis, a cataract, etc. which originate in various diabetic complications and aging useful to aging prevention and prevention of whitening of the skin, and the skin. The charge of makeup useful to aging prevention and prevention of the whitening of the skin and the skin which furthermore contain this Maillard reaction inhibitor is offered. Moreover, it can add easily for food and the Maillard reaction inhibitor of this invention can be used as the component of a food additive.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 9-315960

(43) 公開日 平成9年(1997)12月9日

(51) Int. Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/12	A B X		A 6 1 K 31/12	A B X
	A B L			A B L
A 2 3 L 1/30			A 2 3 L 1/30	B
A 6 1 K 7/00			A 6 1 K 7/00	D
				C
審査請求 未請求 請求項の数 5			O L	(全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平 8-135225

(22) 出願日 平成8年(1996)5月29日

(71) 出願人 000231637

日本製粉株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷5丁目27番5号

(72) 発明者 水野 隆志

神奈川県相模原市松ヶ枝町5-16

(72) 発明者 間 和彦

神奈川県厚木市林590-4-106

(72) 発明者 内野 敬二郎

神奈川県厚木市戸室5-23-30

(72) 発明者 宮下 留美子

神奈川県厚木市飯山2625-1-102

(74) 代理人 弁理士 中村 稔 (外7名)

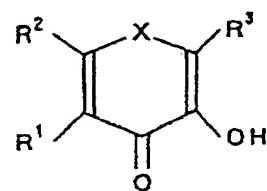
(54) 【発明の名称】 メイラード反応抑制剤、化粧品、食品添加物及び食品

(57) 【要約】

【課題】 メイラード反応に対して優れた阻害活性を示し、かつ安全性の高いメイラード反応抑制剤を提供する。それらは皮膚の美白及び皮膚の老化防止・予防に有用で、また、種々の糖尿病合併症、老化に起因する動脈硬化・白内障等の治療及び予防に有用なメイラード反応抑制剤を提供する。さらにこのメイラード反応抑制剤を含有する、皮膚の美白及び皮膚の老化防止・予防に有用な化粧料を提供する。また食品に容易に添加することができ、食品添加物の成分とすることができるメイラード反応抑制剤を提供する。

【解決手段】 下記一般式で示される化合物の少なくとも1種を有効成分として含有するメイラード反応抑制剤。

【化1】

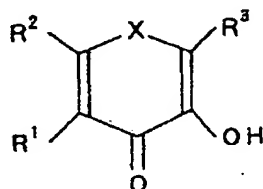


(式中、Xは-O-、-C(O)-又は-CH=CH-を表し、R¹~R³は各々、水素原子、-OH、炭素原子数1~3のヒドロキシアルキル基又は炭素原子数1~3のアルキル基を表す。)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式で示される化合物の少なくとも 1 種を有効成分として含有するメイラード反応抑制剤。

【化 1】



(式中、X は $-O-$ 、 $-C(O)-$ 又は $-CH=CH-$ を表し、 $R^1 \sim R^3$ は各々、水素原子、 $-OH$ 、炭素原子数 1～3 のヒドロキシアルキル基又は炭素原子数 1～3 のアルキル基を表す。)

【請求項 2】 マルトール、トロポロン、テトラヒドロキシ-1,4-ベンゾキノン及び 2,5-ジヒドロキシ-1,4-ベンゾキノンからなる群から選ばれる少なくとも 1 種を有効成分として含有する請求項 1 記載のメイラード反応抑制剤。

【請求項 3】 マルトール、テトラヒドロキシ-1,4-ベンゾキノン及び 2,5-ジヒドロキシ-1,4-ベンゾキノンからなる群から選ばれる少なくとも 1 種を含有する化粧料。

【請求項 4】 トロポロン、テトラヒドロキシ-1,4-ベンゾキノン及び 2,5-ジヒドロキシ-1,4-ベンゾキノンからなる群から選ばれる少なくとも 1 種を含有する食品添加物。

【請求項 5】 トロポロン、テトラヒドロキシ-1,4-ベンゾキノン及び 2,5-ジヒドロキシ-1,4-ベンゾキノンからなる群から選ばれる少なくとも 1 種、又は請求項 4 記載の食品添加物を配合した食品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明はメイラード反応抑制剤に関し、さらに該メイラード反応抑制剤を含有する化粧料、食品添加物、食品に関する。

【0002】

【従来の技術】 皮膚の美白や老化は、古くより種々の方面から研究されている。アミノ酸の一種、チロシンの酸化重合体であるメラニンが、美白では中心的な役割をしているため、メラニン生成抑制剤とメラニン生成酵素のチロシナーゼ阻害剤が注目され、そのような作用を有する物質が見出されている。また紫外線により、メラノサイト内のチロシナーゼが活性化されることにより、結果としてメラニン色素が産生されることが知られているため、UV カット剤も開発されている。また、皮膚の老化については、保湿剤が見出されている。このように、従来は、チロシンの酸化重合体であるメラニンの研究が美白として、また、老化については保湿剤の研究が中心で

あった。しかしながら、最近になり、メイラード反応が、皮膚の褐変、老化現象に深く関係していることが次第に明らかになってきた。メイラード (Maillard) 反応は、アミノ酸、ペプチド、蛋白質のアミノ基とケトン、アルデヒド、特に還元糖が反応して褐色色素が生成するもので、食品領域では数多くの研究があり、本反応が好ましくない場合も知られている。

【0003】 このメイラード反応は、皮膚コラーゲン蛋白でもおこり、特に、加齢に伴い、コラーゲンが変性し、皮膚の弾性や“ツヤ”がなくなる。更に、メイラード反応によって、褐変した色素の生成、蓄積が皮膚に起こることが知られている (D. G. Dyer 等、Z. Ernahrungswiss, 30 巻, pp. 29-45, 1991; Monnier, V. M. 等、Science, 211 巻, No. 4481, pp. 491-493, 1981)。以上述べてきたように、皮膚の美白や老化現象において、従来から良く知られているメラニン、チロシナーゼ、保湿だけではなく、メイラード反応も重要な要因として関与している。一方、皮膚以外でもメイラード反応の存在が明らかとなってきた。グルコースや果糖が種々の組織蛋白と反応し、糖尿病・老化・動脈硬化などの病因との関連が示唆されている。また食品に予め、このような望ましくない反応に対する阻害剤を配合しておくことが考えられる。

【0004】

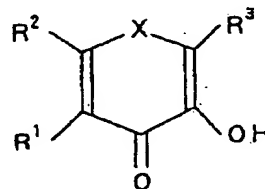
【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、メイラード反応に対して優れた阻害活性を示し、かつ安全性の高いメイラード反応抑制剤を提供することである。本発明の目的はまた、上記メイラード反応抑制剤を含有する化粧料、食品添加物又は食品を提供することである。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、メイラード反応抑制物質を探索したところ、ある種の環状 α -ヒドロキシケトン化合物が、メイラード反応に対して優れた抑制効果を発揮することを見出し、本発明を完成するに至った。従って本発明は、下記一般式で示される化合物の少なくとも 1 種を有効成分として含有するメイラード反応抑制剤に関する。

【0006】

【化 2】



【0007】 (式中、X は $-O-$ 、 $-C(O)-$ 又は $-CH=CH-$ を表し、 $R^1 \sim R^3$ は各々、水素原子、 $-OH$ 、炭素原子数 1～3 のヒドロキシアルキル基又は炭素原子数 1～3 のアルキル基を表す。)

上記式中、アルキル基は、飽和でも不飽和でもよく、ま

た直鎖でも分岐していてもよい。本発明はまた、上記のメイラード反応抑制剤を含む化粧料、食品添加物、さらに食品に関する。

【0008】

【発明の実施の形態】本発明のメイラード反応抑制剤の有効成分として具体的には、マルトール、コウジ酸、ヒノキチオール、トロポロン、テトラヒドロキシ-1, 4-ベンゾキノン及び2, 5-ジヒドロキシ-1, 4-ベンゾキノンなどが挙げられる。本発明のより好ましい実施態様として、マルトール、トロポロン、テトラヒドロキシ-1, 4-ベンゾキノン及び2, 5-ジヒドロキシ-1, 4-ベンゾキノンからなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分とするメイラード反応抑制剤が挙げられる。マルトールは別名をラリキシン酸(3-ヒドロキシ-2-メチル-4-ピロン)といい、カラメル臭のある昇華性の結晶で、水蒸気蒸留される。ヨーロッパカラマツ(*Larix decidua* MILL.)やヨーロッパモミ(*Abies alba* MILL.)などのマツ科カラマツ属、モミ属植物の樹皮、カツラ科カツラ属植物などに含まれる。工業的には、シュウ酸ジエチルとアセトンから合成する方法、コウジ酸を用いる方法などがある。一般的な用途としては、パンやケーキなどの風味増強(着香料)に利用される。

【0009】コウジ酸は、コウジカビ(*Aspergillus oryzae*, *A. flavus*)などのアルベルギルス属菌によって各種炭水化物から生産されるほか、ペニシリウム属菌、グ*

*ルコバクター属細菌にもこれを生産するものがある。弱い抗菌作用を持ち、チロシナーゼ阻害効果が高いことが知られている。ヒノキチオールは、ツヤブリシンとも呼ばれ、天然品と合成品がある。天然品は青森ヒバが原料で、この青森ヒバを水蒸気処理し、ヒバ油を得、これからヒノキチオール粗結晶が得られる。このようにして得られたヒノキチオール粗結晶はβ-ドラブリンとの混晶(ほぼ1:1)であるが、β-ドラブリンは水素添加処理によってヒノキチオールとすることができ、古くから広範囲の抗菌スペクトルを持つ天然物として知られ、さらに褐変に関係する酵素に対する阻害作用(チロシンヒドロキシラーゼ阻害、チロシナーゼ阻害)が知られている。トロポロンは*Pseudomonas lindbergii*の培養液から得られる弱い臭気を有する天然物で抗菌作用を有することが知られている。

【0010】上記のような環状α-ヒドロキシケトン化合物が、メイラード反応を抑制するという事実は知られていなかった。本発明のメイラード反応抑制剤の有効成分は、常法に従って合成することができ、また市場で一般に入手することができる。本発明ではそのような市販品を使用することができる。本発明のメイラード反応抑制剤の有効成分の具体例は、上記一般式において、次のように示される。

【0011】

【表1】

化合物名	X	R ¹	R ²	R ³
マルトール	-O-	-H	-H	-CH ₃
コウジ酸	-O-	-H	-CH ₂ OH	-H
ヒノキチオール	-CH=CH-	-H	-H	-CH(CH ₃) ₂
トロポロン	-CH=CH-	-H	-H	-H
テトラヒドロキシ-1, 4- ベンゾキノン	-C(O)-	-OH	-OH	-OH
2, 5-ジヒドロキシ-1, 4- ベンゾキノン	-C(O)-	-H	-OH	-H

【0012】本発明のメイラード反応抑制剤の有効成分としては、上記の化合物を1種、あるいは2種以上を併用することができる。本発明のメイラード反応抑制剤は上記有効成分の他に、添加剤を含んでもよい。本発明のメイラード反応抑制剤は、皮膚の美白及び皮膚の老化防止・予防に、さらには、種々の糖尿病合併症、老化に起因する動脈硬化・白内障の治療及び予防に有用である。

【0013】本発明のメイラード反応抑制剤は、化粧料に配合することができ、通常の化粧料の形態に配合することができる。本発明の好ましい実施態様として、マルトール、テトラヒドロキシ-1, 4-ベンゾキノン及び2, 5-ジヒドロキシ-1, 4-ベンゾキノンからなる群から選ばれ

る少なくとも1種を含有する化粧料が挙げられる。特に皮膚に適用するには、クリーム、乳液、ローション、パックなどの形態で用いることが好ましく、このような化粧料は常法に従って製造することができる。化粧料において、本発明のメイラード反応抑制剤の他に、他の有効成分を含有させてもよい。本発明の化粧料におけるメイラード反応抑制剤の配合量は、有効成分として、化粧料全量に対して0.0001~90重量%が適当であって、好ましくは0.01~50重量%を配合する。0.0001重量%未満の添加では、満足のいく効果が得られない可能性があり、また、90重量%以上では、通常の化粧料の形態をとることが困難となる場合がある。

【0014】本発明のメイラード反応抑制剤の有効成分はまた、適当な助剤とともに任意の形態に製剤化して経口または非経口投与が可能なメイラード反応抑制剤とすることができる。製剤化に際して、通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤などの稀釈剤または賦形剤を用いることができる。また医薬製剤としては各種形態が選択でき、例えばカプセル剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、坐剤、注射剤、軟膏剤などが挙げられる。賦形剤としては、例えば蔗糖、乳糖、デンプン、結晶セルロース、マンニット、脛質無水珪酸、アルミン酸マグネシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム、合成珪酸アルミニウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の1種又は2種以上を組み合わせて添加することができる。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油等を1種または2種以上添加することができる。

【0015】また矯味剤及び矯臭剤として、食塩、サッカリン、糖、マンニット、オレンジ油、カンゾウエキス、クエン酸、ブドウ糖、メントール、ユーカリ油、リンゴ酸等の甘味剤、香料、着色剤、保存料等を含有させてもよい。懸濁剤、湿潤剤のような佐剤としては、例えばココナッツ油、オリーブ油、ゴマ油、落花生油、乳酸カルシウム、ペニバナ油、大豆リン脂質等を含有させることができる。界面活性剤としては、例えばアルコール、エステル類、ポリエチレングリコール誘導体、ソルビタンの脂肪酸エステル類、硫酸化脂肪アルコール類等の1種又は2種以上を添加することができる。また、有効成分に長時間の保存に耐える安定性及び耐酸性を付与して薬効を完全に持続させるために、更に医薬的に許容し得る被膜を施して製剤化すれば、優れた安定性を有するメイラード反応抑制剤とすることができる。被膜形成物質としては、例えばセルロース、糖類等の炭水化物誘導体として酢酸フタル酸セルロース(CAP)、またアクリル酸系共重合体、二塩基酸モノエステル類等のポリビニル誘導体としてアクリル酸メチル・メタアクリル酸共重合体、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸共重合体が挙げられる。また、上記被膜形成物質をコーティングするに際し、通常使用されるコーティング剤、例えば可塑剤の他、コーティング操作時の薬剤相互の付着防止のための各種添加剤を添加することによって被膜形成剤の性質を改良したり、コーティング操作をより容易にすることができる。

【0016】注射剤として調製する際には、液剤、乳剤及び懸濁剤を適宜殺菌し、血液と等張にすることが好ましい。稀釈剤としては通常使用できるものが挙げられ、例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコールなどが使用できる。血液と等張にするために食塩、ブドウ糖などを含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩

衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。ペースト、クリーム及びゲル等の形態に製剤化することもでき、脂肪、脂肪油、ラノリン、ワセリン、パラフィン、ロウ、樹脂、グリコール類、高級アルコール、グリセリン、水、乳化剤、懸濁化剤などを添加剤として使用することができる。

【0017】本発明のメイラード反応抑制剤の有効成分の割合は、剤形によって変更され得るが、通常0.01～15.0重量%が適当である。本発明のメイラード反応抑制剤の投与方法は特に限定されるものではなく、患者の年齢、その他の条件、疾患の状態、各種製剤形態に応じて適宜選択され得る。全身的に又は局所的に、経口あるいは非経口投与される。例えばカプセル剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、液剤、懸濁剤及び乳剤の形態で経口投与され、注射剤の形態で静脈内、筋肉内、皮内、皮下または腹腔内投与され、また坐剤として直腸内投与され、または軟膏剤として局所へ塗布、その他の外用剤として噴霧することもできる。投与量は、投与方法、患者の年齢、症状などによって変化し得るが、一日当たり有効成分として0.5～5,000 mgが適当である。

【0018】本発明のメイラード反応抑制剤はまた、食品、健康食品に配合することができ、また食品添加物の成分とすることもできる。本発明の好ましい実施態様として、トロポロン、テトラヒドロキシ-1,4-ベンゾキノン及び2,5-ジヒドロキシ-1,4-ベンゾキノンからなる群から選ばれる少なくとも1種を含有する食品添加物が挙げられる。また本発明の好ましい実施態様として、トロポロン、テトラヒドロキシ-1,4-ベンゾキノン及び2,5-ジヒドロキシ-1,4-ベンゾキノンからなる群から選ばれる少なくとも1種を配合した食品がある。本発明のメイラード反応抑制剤あるいは食品添加物を配合する食品は、特に限定されるものではなく、その種類はいかなるものであってもよい。例えば、パン、麺、ビスケット、ホットケーキ、錠菓等の澱粉や小麦粉等の穀粉を主体とする食品、ハム、ソーセージなどの畜肉食品、魚肉食品、魚介類食品、ドレッシング、ドリンクなどが挙げられる。食品に配合する方法としては、各種食品に応じてその製造過程で適宜配合すればよい。例えば、食材に混合する、メイラード反応抑制剤を含む浸漬液や調味液を使用するといった態様がある。食品への配合量は、各種食品によって、また配合させる方法により適宜変動するが、一般的に食品に対して有効成分として0.001～15重量%が適当であり、0.01～10重量%がより好ましい。

【0019】試験例

メイラード反応抑制試験

リゾチーム25 mg/mlを3 mMのアジ化ナトリウム(sodium azide)を含む0.2 Mリン酸緩衝液 pH7.4に溶解し、果糖を100 mM及び各種濃度の検体を添加し(各種有効成分について100 µg/ml及び200 µg/ml)、

7日間、37℃にて反応させた。この反応物を脱塩処理した後、ポリアクリルアミド電気泳動にてリゾチームの二量体の生成を検定した。なお、コントロールとして、リン酸緩衝液にリゾチームと果糖のみを添加し、同様に反応、操作したものを用意した。

【0020】上記反応物に下記のとおりサンプルNo. を付して、ポリアクリルアミド電気泳動に供した。

サンプル1：分子量マーカー

サンプル2：コントロール

サンプル3：マルトール 100 μg/ml

サンプル4：マルトール 200 μg/ml

サンプル5：コウジ酸 100 μg/ml

サンプル6：コウジ酸 200 μg/ml

サンプル7：ヒノキチオール 100 μg/ml

サンプル8：ヒノキチオール 200 μg/ml

サンプル9：トロポロン 100 μg/ml

サンプル10：トロポロン 200 μg/ml

サンプル11：テトラヒドロキシ-1,4-ベンゾキノン 100 μg/ml

サンプル12：テトラヒドロキシ-1,4-ベンゾキノン 200 μg/ml

サンプル13：2,5-ジヒドロキシ-1,4-ベンゾキノン 100 μg/ml

サンプル14：2,5-ジヒドロキシ-1,4-ベンゾキノン 200 μg/ml

電気泳動は、page1 SPG-520L (アトー (株) 製) のゲルを使用し、30 mA で45分間泳動した。泳動後、0.1%クーマシーブルーで染色し、バンドを観察した。その結果、サンプル3及び5のバンドに微かにリゾチームの二量体の存在が認められたが、サンプル4、サンプル6～14では完全にリゾチームの二量化、即ちメイラード反応が抑制されていることが判った。

【0021】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの記載に限定されるものではない。ここで使用した有効成分マルトール、テトラヒドロキシ-1,4-ベンゾキノン、2,5-ジヒドロキシ-1,4-ベンゾキノン、トロポロンはいずれも市販品である。

【実施例1】

化粧品 (クリーム) の調製

下記配合 (単位：重量%) により、ホワイトニングクリームを常法に従って製造した。

イソステアリン酸イソプロピル 8.0

セタノール 8.0

ホホバ油 6.0

1,3-ブチレングリコール 6.0

ステアリルアルコール 2.0

ポリオキシエチレン라우リルエーテル 1.5

ソルビトール 1.0

パラベン 0.3

マルトール 1.0

香料 適量

滅菌イオン交換水で 100.0 とする。

【0022】

【実施例2】

化粧品 (乳液) の調製

下記配合 (単位：重量%) により、乳液を常法に従って製造した。

10 グリセリンモノステアレート (自己乳化型) 10.0

精製ラノリン 6.0

流動パラフィン 5.0

ホホバ油 5.0

パラベン 0.3

テトラヒドロキシ-1,4-ベンゾキノン 0.3

香料 適量

滅菌イオン交換水で 100.0 とする。

【0023】

【実施例3】

化粧品 (ローション) の調製

下記配合 (単位：重量%) により、ホワイトニングローションを常法に従って製造した。

ソルビトール 3.0

D,L-ピロリドンカルボン酸ナトリウム液 2.0

カルボキシメチルセルロース 0.3

パラベン 0.1

2,5-ジヒドロキシ-1,4-ベンゾキノン 0.1

香料 適量

30 滅菌イオン交換水で 100.0 とする。

【0024】

【実施例4】

化粧品 (パック) の調製

下記配合 (単位：重量%) により、パックを常法に従って製造した。

グリセリンモノイソステアレート 22.0

スクワラン 20.0

ホホバ油 15.0

40 ジグリセリンモノオレエート 10.0

グリセリン 5.0

1,3-ブチレングリコール 5.0

流動パラフィン 5.0

ソルビトール 2.0

ポリビニルピロリドン 0.5

パラベン 0.1

マルトール 0.1

香料 適量

滅菌イオン交換水で 100.0 とする。

【0025】

【実施例5】

食品（ハム）の製造

畜肉（豚ロース肉など）100gを下記配合（単位：重量%）のピットル液（浸漬液）に浸漬後、常法に従ってハムを製造した。

氷水	25.0
トロポロン	0.1
食塩	2.0
コーンシロップ	2.0
砂糖	2.0
亜硝酸ソーダ	0.015
アスコルビン酸ソーダ	0.05
重合リン酸塩	0.5
調味料	1.0
香辛料	0.5
澱粉	3.0
ホエータンパク粉	2.0

【0026】

【実施例6】

食品（乾燥調味いか）

アカイカ100gを、脱皮、煮熟後、下記配合（単位：重量%）の調味液に浸漬し、乾燥後、裂いて、さきいか様食品を作った。

*食塩

3.0

砂糖

3.0

調味料

1.5

香辛料

0.1

アトラヒドロキシ-1,4-ベンゾキノン

0.1

【0027】

【実施例7】

食品（魚肉缶詰）

原料魚（マグロ、カツオなど）から、頭部、内臓等

10 （皮、血合肉、小骨など）を除去した魚肉をツナパックーにて缶詰に充填した。その後、食塩と綿実油（2,5-ジヒドロキシ-1,4-ベンゾキノン 0.1%添加）を充填し密封、殺菌後魚肉缶詰を作った。

【0028】

【発明の効果】メイラード反応に対して優れた阻害活性を示し、かつ安全性の高いメイラード反応抑制剤を提供する。それらは皮膚の美白及び皮膚の老化防止・予防に有用であり、また、種々の糖尿病合併症、老化に起因する動脈硬化・白内障等の治療及び予防に有用である。さらにこのメイラード反応抑制剤を含有する、皮膚の美白及び皮膚の老化防止・予防に有用な化粧品を提供する。また本発明のメイラード反応抑制剤は、食品に容易に添加することができ、また、食品添加物の成分とすることができる。

*

フロントページの続き

(51) Int Cl.⁶

識別記号

庁内整理番号

FI

技術表示箇所

A61K 7/00

A61K 7/00

X

7/48

7/48

31/35

ADA

31/35

ADA

ADS

ADS

AED

AED

C07C 49/717

C07C 49/717

50/04

9049-4H

50/04

9049-4H

C07D 309/40

C07D 309/40

C09K 3/00

109

C09K 3/00

109